Approved For Release 2008/07/01 : CIA-RDP80T00246A003800010003-6

Odbitka z czasopisma
„POLSKIE ARCHIWUM MEDYCYNY WEWNĘTRZNEJ" Nr 12/57

Henryk Krzymień

PRÓBA WYWOŁANIA ZMIAN GOŚĆCOWYCH U ZWIERZĄT

Z I Kliniki Chorób Wewnętrznych A.M. w Poznaniu
Kierownik: prof. dr med. *S. Kwaśniewski*

W ubiegłych dziesiątkach lat zmieniały się przypuszczenia badaczy co do przyczyny choroby reumatycznej. Zrazu doszukiwano się przyczyny zakaźnej, następnie — głównie przez podobieństwo do choroby posurowiczej — zaczęto przypuszczać alergiczny wywód ostrego gośćca, w ostatnich latach przez krótki okres czasu istniało przypuszczenie, że przyczyną choroby reumatycznej może być niedobór hormonów nadnerczowych.

Obecnie można spostrzegać pewien nawrót do teorii zakaźnej. Są autorzy wypowiadający się za przyczyną wyłącznie paciorkowcową, są inni, którzy upatrują przyczyny w hipotetycznym zarazku przesączalnym. Są wszakże w dalszym ciągu tacy, którzy sądzą, że choroba reumatyczna jest wynikiem działania bardzo różnych czynników, lecz że zasadniczym warunkiem jej powstania jest pewne usposobienie odczynowe ustroju, zależne od właściwości konstytucjonalnych i warunków bytowych.

Celem potwierdzenia słuszności swych przypuszczeń znaczna część autorów starała się o wywołanie zmian gośćcowych u zwierząt, używając do tego sposobów pomyślanych stosownie do wysuniętych przypuszczeń. Były więc rozmaite próby wywoływania tych zmian. Ogólnie usiłowania te można podzielić na 3 grupy: 1) doszukujące się czynnika zakaźnego, 2) doszukujące się mechanizmu alergicznego, 3) doszukujące się zaburzeń hormonalnych *(Engelberth)*.

Choroba reumatyczna w postaci, w jakiej stwierdza się ją u człowieka nie występuje samoistnie u zwierząt *(Runge)*. W szczególności u żadnego ze znanych zwierząt nie stwierdzono dotychczas współistnienia charakterystycznych dla choroby reumatycznej zmian w sercu oraz zmian stawowych.

Autorzy, którzy starali się wywołać doświadczalnie u zwierząt zachorowania podobne do choroby reumatycznej, przedstawiali zwykle wyniki swych prac w oparciu o histologiczne obrazy zmian w sercu, głównie dlatego że w narządzie tym u chorego na chorobę reumatyczną znajduje się najczęściej guzek Aschoffa uznawany za charakterystyczny objaw gośćca.

Wszelkie zmiany histologiczne w sercu królików stwierdzane w wyniku doświadczeń należy oceniać bardzo krytycznie. Opisano bowiem u tych zwierząt samoistne śródmiąższowe zapalenia mięśnia serca i zwrócono uwagę, że okoliczność ta może doprowadzić do wielu omyłek w ocenie wyników badań doświadczalnych *(Seifried)*. W mięśniu serca królików, u których powstają te tzw. samoistne zmiany, tworzą się zrazu nacieki składające się z limfocytów, pojedynczych krwinek białych obojętnochłonnych i kwasochłonnych, komórek plazmatycz-

Approved For Release 2008/07/01 : CIA-RDP80T00246A003800010003-6

Approved For Release 2008/07/01 : CIA-RDP80T00246A003800010003-6

nych, a następnie pojawiają się fibroblasty. Ogniskowo stwierdza się zanik poprzecznego prążkowania włókien mięsnych. Ogniska zapalne są umiejscowione najczęściej między włóknami mięsnymi ścian komór i w mięśniach brodawkowatych. W naciekach tych nie stwierdza się zarazków ani wtrętów komórkowych. Zmiany te, nawet u na pozór zdrowych królików, winny być uważane za następstwo przebytych zakażeń, wywołanych być może dotąd jeszcze nie znanymi zarazkami. Zakażenia te przebiegają zwykle w sposób niepostrzeżony. *Slapak L.* i *Hermanek P.* zwracają uwagę, iż niekiedy istnieje możliwość elektrokardiograficznego wykrycia tych spraw. Autorzy ci znajdowali w mięśniu serca królików, u których stwierdzono zmiany elektrokardiograficzne, ogniskowe a częściowo rozlane, czasem okołonaczyniowe nacieki z krwinek białych obojętnochłonych, limfocytów oraz tworów histiocytarnych o dużych jądrach. Wśród nacieków widoczne były resztki rozpadłych włókien mięsnych, a w sąsiedztwie włókna mięsne uszkodzone z zanikiem poprzecznego prążkowania.

Na ogół przyjęły się pewne określone wymagania, które należałoby spełnić, aby zachorowanie zwierząt wywołane doświadczalnie można było uważać za odpowiadające chorobie reumatycznej człowieka. Mianowicie należałoby u zwierząt znaleźć: 1) guzek Aschoffa, 2) niebakteryjne zapalenie osierdzia, 3) niebakteryjne zapalenie brodawkowate wsierdzia.

Wśród wielu sposobów, którymi posługiwali się badacze celem wywoływania u zwierząt zmian, charakterystycznych dla choroby reumatycznej, szczególnej uwagi godne wydają mi się te, których założeniem było przypuszczenie o istnieniu swoistego czynnika zakaźnego. Wprowadzano zwierzętom rozmaity materiał, pobrany od chorych na chorobę reumatyczną, a więc krew pełną, surowicę krwi, krwinki, płyn wysiękowy z osierdzia czy stawów itd. Jak dotąd nie powiodło się znaleźć zwierzęcia, które byłoby tak wrażliwe na wprowadzenie domniemanego zakaźnego materiału gośćcowego, jak wrażliwą jest np. fretka na wirusa grypy lub niektóre gatunki małp na wirusa choroby Heinego-Medina. Przypuszcza się, że zwierzęciem takim może być szczur, z tym że choroba reumatyczna u tego zwierzęcia będzie się być może różniła od choroby reumatycznej u ludzi w tej mierze, jak np. trąd szczurzy od trądu ludzkiego *(Lenoch F., Pelnar J.)*. Jako interesujący przyczynek do poszukiwań zwierzęcia wrażliwego na czynnik gośćcowy należy wymienić pracę *S. Kwaśniewskiego, S. Witoszyńskiego* i współpracowników. Wymienieni autorzy spostrzegali wybitne obrazy wyniszczającego zachorowania białych myszek, którym wprowadzono doodbytniczo zawiesinę krwinek, pochodzących od osób chorych na chorobę reumatyczną. Wydaje się, że poza znalezieniem zwierzęcia wrażliwego na zakażenie gośćcowe istotne jest znalezienie właściwych wrót do wprowadzenia materiału zakażającego.

Przy wszelkich próbach wywołania zmian gośćcowych u zwierząt przez wprowadzenie im materiału pobranego od chorych na chorobę reumatyczną należy zadać sobie pytanie, czy ewentualne zmiany anatomiczne oraz ogólny obraz chorobowy u zwierząt będą się przedstawiać tak samo, jak zmiany anatomiczne i obraz chorobowy u człowieka. Wydaje się, że nie można z góry odrzucić możliwości, iż czynnik gośćcowy wywoła u zwierząt obrazy odmienne od tych, które

Approved For Release 2008/07/01 : CIA-RDP80T00246A003800010003-6

Approved For Release 2008/07/01 : CIA-RDP80T00246A003800010003-6

widzimy u ludzi. Z tego względu należy się zastanowić, czy za swoiste dla gośćca u zwierząt należy koniecznie uznawać takie zmiany, jak guzek Aschoffa, zapalenie brodawkowate wsierdzia czy określoną postać zapalenia osierdzia.

Królik, jak wykazały dotychczasowe doświadczenia, nie jest zwierzęciem wrażliwym na czynnik gośćcowy, tzn. wprowadzenie królikowi materiału pochodzącego od chorego na gościec nie powoduje obrazu gorączkowej choroby z zajęciem stawów i serca. Sam materiał, pobrany od chorego i wprowadzony jednorazowo królikom rozmaitymi drogami, nie powoduje powstania uchwytnych zmian w sercu czy w innych narządach. Miałem możność przekonać się o tym, wstrzykując 10 królikom domięśniowo pełną krew chorego na gościec i nie uzyskując po kilku miesiącach żadnych zmian w sercu. Niektórym autorom powiodło się wywołać zmiany w mięśniu serca królików powtarzanymi wstrzyknięciami materiału od chorych. Wydaje się, że wystąpienie tych zmian należy przypisać mechanizmowi alergicznemu wynikłemu z powtarzanego podawania pozajelitowo obcego białka.

Chodziłoby więc o to, jak uczynić królika wrażliwym na jednorazowe wprowadzenie mu materiału pobranego od chorego na chorobę reumatyczną. Jako najprostsza nasuwa się myśl wynikła ze spostrzegań u ludzi, że czynnikiem przygotowującym podłoże dla działania właściwego czynnika gośćcowego może być zakażenie paciorkowcowe. Samo zakażenie paciorkowcami wywołuje u królików obrazy chorobowe odmienne od gośćca.

Przypuszczenie, że zakażenie paciorkowcowe stwarza podłoże dla zadziałania hipotetycznego zakaźnego czynnika gośćcowego było punktem wyjścia mych prac doświadczalnych na królikach. Obecna praca jest dalszym ciągiem badań, które w streszczeniu miały przebieg następujący: 10 szarych królików (wagi ok 1 kg) zakażono dożylnym wstrzyknięciem paciorkowców typu A1. U królików rozwinęła się posocznica paciorkowcowa oraz uległy zajęciu niektóre stawy Po 18 dniach od zakażenia paciorkowcowego 5 królikom wstrzyknięto domięśniowo po 2 ml krwi, świeżo pobranej od chorego na chorobę reumatyczną, w ostrym okresie gorączkowym. Pozostałe 5 królików służyło za kontrolne. Króliki zabijano parami, w odstępach miesięcznych, w czasie od 2 do 7 miesiąca po wstrzyknięciu krwi chorego na gościec, każdorazowo jednego królika, który otrzymał krew chorego na gościec, oraz jednego królika z grupy kontrolnej. Badano histologicznie mięsień serca królików. U żadnego z królików nie stwierdzono charakterystycznej ziarniny ani blizny gośćcowej. Natomiast w mięśniu serca 3 spośród 5 królików, którym wstrzyknięto krew chorego na gościec, stwierdzono odczyn zapalny zrębu łącznotkankowego ze znacznym uszkodzeniem włókien mięsnych. U królików kontrolnych zmian tych nie stwierdzono.

Celem obecnej pracy było sprawdzenie uzyskanych wyników. Tok wykonanych badań był następujący: 20 szarym królikom, wagi 500—700 g, wstrzyknięto dożylnie po 0,2 ml zawiesiny paciorkowców typu A1, z 24-godzinnej hodowli bulionowej. Paciorkowce pochodziły ze szczepu użytego do poprzedniego badania a przechowywanego w stanie liofilizowanym. U królików rozwinęły się objawy posocznicy oraz uległy zajęciu niektóre stawy. Ostre objawy zakażenia paciorkowcowego minęły po około 10 dniach. Utrzymywały się w dalszym ciągu zmiany w niektórych stawach. Po 14 dniach od zakażenia paciorkowcami 10 królikom wstrzyknięto domięśniowo po 2 ml krwi, pobranej od chorego na chorobę reuma-

Approved For Release 2008/07/01 : CIA-RDP80T00246A003800010003-6

Approved For Release 2008/07/01 : CIA-RDP80T00246A003800010003-6

tyczną w ostrym okresie. 10 innych królików pozostało jako kontrolne. Wstrzyknięcie krwi chorego na gościec nie wywołało żadnych widocznych zmian w zachowaniu się królików. Po 5 miesiącach od wstrzyknięcia krwi zabito wszystkie 20 królików. Pobrano wycinki z serc celem wykonania badań histologicznych. Makroskopowo nie stwierdzało się żadnych wyraźnych zmian w osierdziu, we wsierdziu ani na rozkroju mięśnia, zarówno u królików kontrolnych, jak i u „gośćcowych". Wykonano preparaty histologiczne (barwione hematoksyliną — eozyną) w ilości ok. 20 z każdego królika.

Dokładny przegląd preparatów, wykonanych z serc królików kontrolnych, u 9 nie wykazał żadnych uchwytnych zmian. Tylko u jednego spośród królików kontrolnych znalazłem w mięśniu serca pojedyncze, drobne nacieki z komórek okrągłych, głównie limfocytów, nadto z leukocytów obojętnochłonnych oraz komórek plazmatycznych. Naciek taki przedstawiono na mikrofotografii (ryc. 1). Stwierdzane u tego królika nacieki odpowiadały w zasadzie naciekom opisanym przez *Slapaka* i *Hermanka*, z tym że nie stwierdzałem wyraźnego uszkodzenia włókien mięsnych.

Ryc. 1. Drobny naciek okrągłokomórkowy w mięśniu serca królika kontrolnego.

Przegląd preparatów, wykonanych z serc 10 królików, które otrzymały dodatkowo krew chorego na chorobę reumatyczną, wykazał u 4 z nich wyraźne, daleko posunięte zmiany zapalne zrębu łącznotkankowego, podobne do odczynu zapalnego, stwierdzonego i opisanego w poprzedniej pracy. Zmiany występowały ogniskowo lub w sposób bardziej rozlany. Widoczny był rozrost istoty międzykomórkowej tkanki łącznej śródmiąższowej, nagromadzenie histiocytów, fibrocytów oraz limfocytów. Udział elementów okrągłokomórkowych był różny u poszczególnych królików, co sądząc z wyników poprzedniej pracy było zależne od okresu rozwoju przedstawionych spraw. W miejscu ognisk zapalnych widoczne było uszkodzenie włókien mięsnych oraz zanik poprzecznego

Approved For Release 2008/07/01 : CIA-RDP80T00246A003800010003-6

Approved For Release 2008/07/01 : CIA-RDP80T00246A003800010003-6

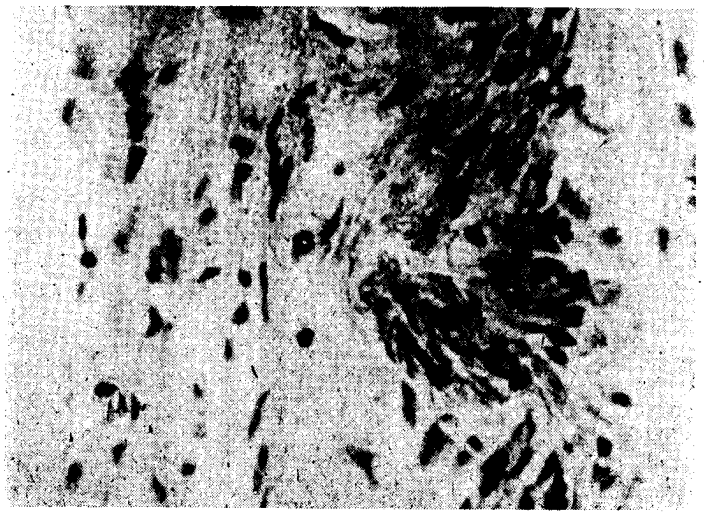
Ryc. 2 i 3. Odczyn zapalny zrębu łącznotkankowego mięśnia sercowego królików, które otrzymały wstrzyknięcie krwi chorego na gościec.

prążkowania sąsiednich włókien. Na ryc. 2 i 3 przedstawione są obrazy tego odczynu zapalnego zrębu łącznotkankowego mięśnia serca.

U jednego z królików „gośćcowych" stwierdziłem odczyn zapalny (podobny do śródmięśniowego) w ścianie tętnicy głównej. W obrębie błony środkowej widoczny był proces naciekowobliznowaciejący. Obraz histologiczny zmian w tętnicy głównej przedstawiony jest na ryc. 4. Zwraca uwagę pewne podobieństwo do swoistej ziarniny gośćcowej.

Approved For Release 2008/07/01 : CIA-RDP80T00246A003800010003-6

Approved For Release 2008/07/01 : CIA-RDP80T00246A003800010003-6



Ryc. 4. Ognisko zapalne w ścianie tętnicy głównej królika, który otrzymał wstrzyknięcie krwi chorego na gościec.

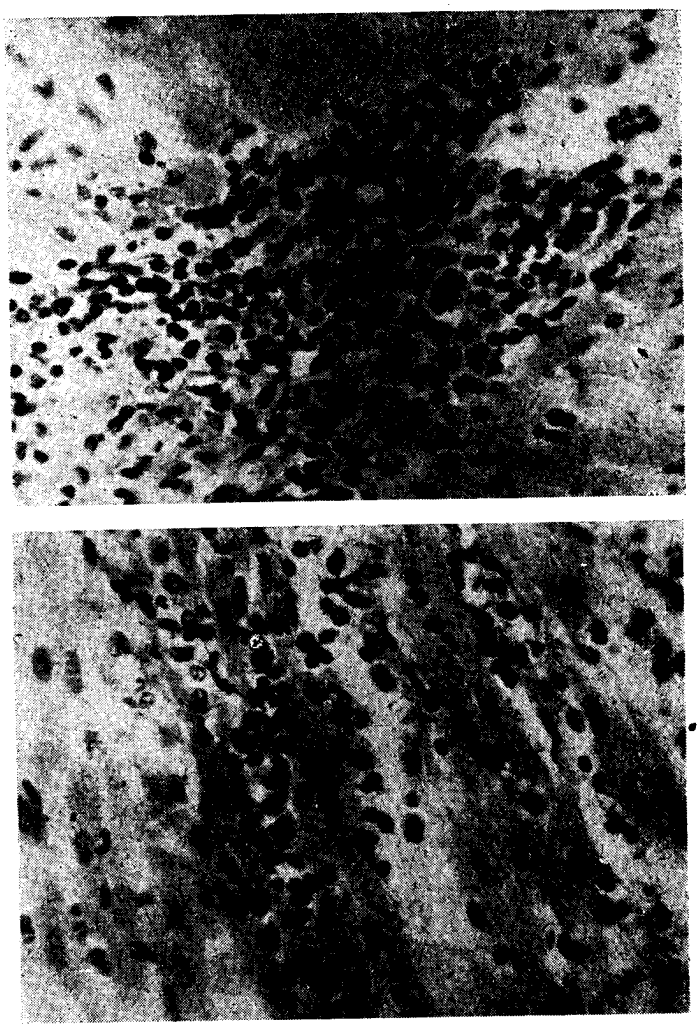
Prócz wymienionych zmian u 8 spośród 10 królików „gośćcowych" stwierdzałem wśród włókien mięśnia serca liczne nacieki okrągłokomórkowe. Nacieki te były na ogół obfitsze od nacieków stwierdzanych u jednego z królików kontrolnych. Przykładowo nacieki takie są przedstawione na ryc. 5 i 6.

Tak więc u królików, które otrzymały krew chorego na gościec — w odróżnieniu od królików kontrolnych — stwierdzało się: 1) u 4 królików obrazy późnego okresu odczynu zapalnego zrębu łącznotkankowego mięśnia serca z rozrostem istoty międzykomórkowej, nagromadzeniem fibrocytów i histiocytów, a nadto z uszkodzeniem i zanikiem włókien mięsnych, 2) u jednego z królików ognisko zapalne w tętnicy głównej, 3) znacznie częstsze i obfitsze występowanie w mięśniu serca nacieków okrągłokomórkowych, stanowiących, jak można przypuszczać, wczesny okres zapalnego procesu śródmiąższowego.

Czy zmiany spostrzegane u królików, które otrzymały krew chorego na chorobę reumatyczną, mogą przemawiać za działaniem zakaźnego czynnika gośćcowego? Wydaje się, że nagromadzone spostrzeżenia nie wystarczają do dania twierdzącej odpowiedzi. Istotnym jednak wynikiem tego, jak i poprzedniego badania jest stwierdzenie, że w sercu królików, które przebyły zakażenie paciorkowcowe i którym wstrzyknięto domięśniowo krew chorego na chorobę reumatyczną, występował w stopniu wybitnie nasilonym odczyn zapalny zrębu łącznotkankowego mięśnia serca.

Approved For Release 2008/07/01 : CIA-RDP80T00246A003800010003-6

Approved For Release 2008/07/01 : CIA-RDP80T00246A003800010003-6



Ryc. 5 i 6. Nacieki okrągłokomórkowe w mięśniu serca królików, które otrzymały wstrzyknięcia krwi chorego na gościec.

Г. Кржимень

ПОПЫТКА ВЫЗВАТЬ РЕВМАТИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ У ЖИВОТНЫХ

Содержание

Продолжены были экспериментальные исследования, которых предпосылкой было предположение, что для получения у животных изменений, отвечающих ревматической болезни у человека, необходимо участие двух факторов, а именно — стрептококковой инфекции, подготовляющей почву, равно как и специфического инфекционного ревматического фактора.

Approved For Release 2008/07/01 : CIA-RDP80T00246A003800010003-6

Approved For Release 2008/07/01 : CIA-RDP80T00246A003800010003-6

20 серых кроликов были заражены путем интравенозного введения 0,2 мл эмульсии стрептококков типа A1 из 24-часовой бульонной культуры. В 14 дней после введения стрептококков впрыснуто было 10 кроликам внутримышечно по 2 мл крови, взятой у больного ревматизмом, 10 — же остальных кроликов служило контролем. 5 месяцев спустя все 20 кроликов были убиты. У тех кроликов, которые получили кровь больного ревматика, были обнаружены, в противовес контрольным кроликам, следующие гистологические изменения: 1) у 4 кроликов картины позднего периода воспалительной реакции соединительнотканного остова сердечной мышцы, с разращением междуклеточного вещества, накоплением фиброцитов и гистиоцитов, а кроме того с повреждением мышечных волокон; 2) у одного кролика найден был воспалительный очаг в срединной оболочке аорты; 3) значительно более частое и обильное, чем у кроликов контрольных, выступание в сердечной мышце круглоклеточковых инфильтратов.

H. Krzymień

AN ATTEMPT TO INDUCE RHEUMATIC LESIONS IN ANIMALS

Summary

There has been carried out a continuation of experimental tests based on the assumption, that in order to induce in the animals the lesions corresponding to the rheumatic disease in man, a participation of two factors is necessary, and namely: a streptococcal infection, which prepares the ground, and a specific infections rheumatic factor.

20 gray rabbits have been infected with intravenous injection of 0,2 ml of streptococcal suspension type A1 from 24-hour broth culture. 14 days after the introduction of streptococci 10 rabbits were given intramuscularby 2 ml of blood each; the blood being taken from a patient with the rheumatic disease. 10 remaining rabbits served as control. After 5 months all 20 rabbits were killed. In the rabbits, which had been given the blood of the rheumatic patient, the following histological lesions were found contrary to the control rabbits: 1) in 4 rabbits the images of the phase of inflammatory reaction of the connective tissue stroma of the myocardium, with a proliferation of the intercellular matter, with accumulation of fibrocytes and histiocytes, and moreover with an impairment of muscular fibres; 2) in one rabbit an inflammatory focus in the tunica media of the aorta; 3) a considerably more frequent and abundant appearance than in the control rabbits of roundcell infiltrations in the myocardium.

PIŚMIENNICTWO

1. *Engelberth O.*: Čas. Lek Česk., 1949, 88, str. 1400. — 2. *Krzymień H.*: Pol. Arch. Med. Wewn., 1956, t. 26, str. 751. — 3. *Kwaśniewski S., Witoszyński S., Adamski J., Dobek M.*: Pol. Tyg. Lek., 1957, 12, str. 1101. — 4. *Lenoch F., Pelnar J.*: Nemoci Kloubni kostni, a svalove. Praha 1953. — 5. *Runge S.*: Pol. Arch. Med. Wewn., 1952, t. 22, str. 224. — 6. *Seifried O.*: Die Krankheiten des Kaninchens. Berlin 1937. — 7. *Slapak L., Hermanek P.*: Ztschr. ges. exper. Med., 1955, 125, 46.

Approved For Release 2008/07/01 : CIA-RDP80T00246A003800010003-6